

# SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

## MONURIL 3000

---

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Monuril 3000, granulaat voor drank 3 g

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke sachet Monuril 3000 bevat 5,631 g fosfomycinetrometamol (1:1), overeenkomend met 3 g fosfomycine.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Elke sachet Monuril 3000 bevat 2,213 g sucrose, zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor drank.

Wit granulaat met mandarijngeur.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Monuril 3000 is geïndiceerd voor (zie rubriek 5.1):

- de behandeling van acute, ongecompliceerde cystitis bij vrouwen en vrouwelijke adolescenten

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*Acute, ongecompliceerde cystitis bij vrouwen en vrouwelijke adolescenten (> 12 jaar):*  
eenmalig 3 g fosfomycine.

##### *Nierfunctiestoornis:*

Gebruik van Monuril 3000 wordt niet aanbevolen bij patiënten met nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 10 ml/min, zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Monuril 3000 bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld.

##### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Voor de indicatie van acute, ongecompliceerde cystitis bij vrouwen en vrouwelijke adolescenten moet het op een lege maag worden ingenomen (ongeveer 2-3 uur vóór of 2-3 uur na een maaltijd), bij voorkeur voor het slapengaan en na het legen van de blaas.

De dosis moet worden opgelost in een glas water en direct na de bereiding ervan worden ingenomen.

#### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Overgevoeligheidsreacties

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie en anafylactische shock, kunnen optreden tijdens behandeling met fosfomycine (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Als dergelijke reacties optreden, moet de behandeling met fosfomycine onmiddellijk worden stopgezet en moeten passende noodmaatregelen worden gestart.

##### *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree

*Clostridium difficile*-geassocieerde colitis en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met fosfomycine en kunnen variëren van licht tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk om deze diagnose in overweging te nemen bij patiënten die zich presenteren met diarree tijdens of na de toediening van fosfomycine. Stopzetting van de behandeling met fosfomycine en toediening van specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* dient te worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden gegeven.

##### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Monuril 3000 bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom mag dit geneesmiddel niet worden gebruikt bij deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.2).

##### *Aanhoudende infecties en mannelijke patiënten*

In geval van aanhoudende infecties wordt een grondig onderzoek en een herevaluatie van de diagnose aanbevolen omdat er vaak sprake is van gecompliceerde urineweginfecties of de prevalentie van resistente pathogenen (bijv. *Staphylococcus saprophyticus*, zie rubriek 5.1). In het algemeen dienen urineweginfecties bij mannelijke patiënten te worden beschouwd als gecompliceerde urineweginfecties waarvoor dit geneesmiddel niet is geïndiceerd (zie rubriek 4.1).

##### *Hulpstoffen*

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Gebruik door patiënten met erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie wordt niet aanbevolen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat sulfieten, deze kunnen in zeldzame gevallen ernstige overgevoeligheidsreacties en ademhalingsproblemen (bronchospasme) veroorzaken.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

##### Metoclopramide:

Het is aangetoond dat gelijktijdige toediening van metoclopramide de concentraties van fosfomycine in serum en urine verlaagt en dient te worden vermeden.

Andere geneesmiddelen die de gastro-intestinale motiliteit vergroten kunnen soortgelijke effecten hebben.

##### Effect van voedsel:

Voedsel kan de opname van fosfomycine vertragen, met als resultaat een lichte daling van de piekplasmaconcentraties en urineconcentraties. Het heeft daarom de voorkeur om het geneesmiddel op een lege maag in te nemen of ongeveer 2-3 uur na een maaltijd.

### Specifieke problemen in verband met veranderingen van de international normalised ratio (INR):

Een groot aantal gevallen van verhoogde werking van orale anticoagulantia is gemeld bij patiënten die antibacteriële middelen kregen. Risicofactoren zijn onder meer ernstige infectie of ontsteking, leeftijd en slechte algemene gezondheid. Onder deze omstandigheden is het moeilijk om vast te stellen of de verandering van de INR het gevolg is van de infectieziekte of de behandeling ervan. Bepaalde klassen antibiotica spelen echter vaker een rol, met name: fluoroquinolonen, macroliden, cyclines, co-trimoxazol en bepaalde cefalosporines.

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap:

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid van behandeling met fosfomycine tijdens het 1<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap (n=152). Deze gegevens geven tot nu toe geen aanleiding tot een veiligheidssignaal voor teratogeniciteit. Fosfomycine passeert de placenta.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Monuril 3000 mag tijdens de zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als het duidelijk noodzakelijk is.

### Borstvoeding:

Fosfomycine wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Als het duidelijk noodzakelijk is, kan tijdens het geven van borstvoeding eenmalig een orale dosis fosfomycine worden ingenomen.

### Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over mensen. Bij mannelijke en vrouwelijke ratten had orale toediening van fosfomycine van maximaal 1000 mg/kg/d geen invloed op de vruchtbaarheid.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd, maar patiënten moeten geïnformeerd worden dat melding is gedaan van duizeligheid. Dit kan bij sommige patiënten van invloed zijn op hun rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen na de behandeling met een enkelvoudige dosis fosfomycinetrometamol hebben betrekking op het maagdarmkanaal, voornamelijk diarree. Deze voorvallen zijn meestal zelf-beperkend in duur en verdwijnen spontaan.

### Tabel met bijwerkingen

De volgende tabel bevat bijwerkingen die zijn gemeld met het gebruik van fosfomycinetrometamol bij ofwel uit wetenschappelijk onderzoek ofwel uit postmarketingervaringen.

### Bijwerkingen worden vermeld volgens systeemklasse en frequentie aan de hand van de volgende conventie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking		
	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vulvovaginitis		
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische reacties waaronder anafylactische shock, overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, misselijkheid, Dyspepsie, Buikpijn	Braken	Antibiotica-geassocieerde colitis (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag, urticaria, pruritus	Angio-oedeem

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

#### **4.9 Overdosering**

Ervaring met betrekking tot overdosering van orale fosfomycine is beperkt. Gevallen van hypotonie, slaperigheid, verstoorde elektrolytenbalansen, trombocytopenie en hypoprotrombinemie zijn gemeld bij parenteraal gebruik van fosfomycine.

In geval van overdosering moet de patiënt worden bewaakt (met name voor elektrolytenpiegels in serum en plasma) en de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. Rehydratatie wordt aanbevolen ter bevordering van de eliminatie van de werkzame stof via urine. Fosfomycine wordt effectief uit het lichaam geklaard door hemodialyse met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antibiotica voor systemisch gebruik; overige antibiotica  
ATC-code: J01XX01

#### Werkingsmechanisme

Fosfomycine oefent een bacteriedodende werking uit op vermenigvuldigende pathogenen door preventie van enzymatische synthese van de bacteriële celwand. Fosfomycine remt de eerste fase van intracellulaire synthese van de bacteriële celwand door het blokkeren van peptidoglycaansynthese.

Fosfomycine wordt actief tot in de bacteriële cel getransporteerd via twee verschillende transportsystemen (het sn-glycerol-3-fosfaat- en hexose-6-transportstelsel).

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Beperkte gegevens geven aan dat fosfomycine waarschijnlijk werkt op een tijdsafhankelijke manier.

#### Resistentiemechanisme

Het belangrijkste resistentiemechanisme is een chromosomale mutatie die de transportsystemen van fosfomycine in de bacteriën wijzigt.

Andere plasmide – of transposon gemedieerde resistentiemechanismen, met plasmiden of transposonen, veroorzaken enzymatische de-activering van fosfomycine door respectievelijk het molecuul te binden aan glutathion of door de koolstof fosforverbinding in het fosfomycinemolecuul te splitsen.

#### Kruisresistentie

Kruisresistentie tussen fosfomycine en andere antibioticaklassen is niet bekend.

#### Breekpunten bij gevoeligheidstests

De gevoeligheidsbreekpunten vastgesteld door het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing zijn als volgt (EUCAST breekpuntentabel versie 11):

Soort	Gevoelig	Resistent
<i>Enterobacterales</i>	≤ 8 mg/L	> 8 mg/L

#### Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van verworven resistentie van individuele soorten kan geografisch en met de tijd variëren. Plaatselijke informatie over de resistentiesituatie is daarom noodzakelijk, vooral om te zorgen voor passende behandeling van ernstige infecties.

De volgende opsomming is gebaseerd op gegevens van toezichtprogramma's en onderzoeken. Het omvat organismen die relevant zijn voor de goedgekeurde indicaties:

#### **Veelal gevoelige soorten**

##### ***Aerobe gramnegatieve micro-organismen***

*Escherichia coli*

##### **Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn**

##### ***Aerobe grampositieve micro-organismen***

*Enterococcus faecalis*

##### ***Aerobe gramnegatieve micro-organismen***

*Klebsiella pneumonia*

*Proteus mirabilis*

#### **Inherent resistente soorten**

##### ***Aerobe grampositieve micro-organismen***

*Staphylococcus saprophyticus*

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na een eenmalige orale toediening heeft fosfomycinetrometamol een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 33-53%. Snelheid en mate van absorptie worden verminderd door voedsel, maar de totale hoeveelheid van werkzame stof die in de loop van de tijd in de urine uitgescheiden is, is gelijk. Gemiddelde concentraties fosfomycine worden gehandhaafd boven een MIC-drempel van 128 µg/ml gedurende ten minste 24 uur na orale dosis van 3 g in nuchtere of niet-nuchtere toestand, maar de tijd tot het bereiken van maximale concentratie in urine worden vertraagd met 4 uur. Fosfomycinetrometamol ondergaat enterohepatische recirculatie.

### Distributie

Fosfomycine lijkt niet te worden gemetaboliseerd. Fosfomycine wordt gedistribueerd naar weefsels waaronder de nieren en de blaaswand. Fosfomycine bindt niet aan plasma-eiwitten en de passeert placentabarière.

### Eliminatie

Fosfomycine wordt onveranderd hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden door glomerulaire filtratie (40-50% van de dosis wordt gevonden in de urine) met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur na oraal gebruik en in mindere mate in de feces (18-28% van de dosis). Zelfs als voedsel geneesmiddelenabsorptie vertraagt, is de totale hoeveelheid geneesmiddel uitgescheiden in de urine in de loop van de tijd gelijk.

### Speciale populaties

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie, neemt de eliminatiehalfwaardetijd verhoudingsgewijs toe volgens de ernst van de nierinsufficiëntie. Urineconcentraties van fosfomycine bij patiënten met een nierfunctiestoornis blijven effectief gedurende 48 uur na een gebruikelijke dosis als de creatinineklaring hoger is dan 10 ml/min.

Bij ouderen neemt de klaring van fosfomycine af overeenkomstig de aan de leeftijd gerelateerde afname van de nierfunctie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of reproductietoxiciteit.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over carcinogeniciteit voor fosfomycine.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mandarijnsmaakstof, sinaasappelsmaakstof, saccharine (E954) en sucrose.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Monuril 3000: kartonnen doosje met 1 sachet à 3 g fosfomycine

De sachets bestaan uit 4 lagen: papier-polyethyleen-aluminium-polyethyleen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het poeder van een sachet moet worden opgelost in een glas water en onmiddellijk worden ingenomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd, overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Zambon Nederland B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Monuril 3000 is in het register ingeschreven onder RVG 13066

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 maart 1990

Datum van hernieuwing van de vergunning: 29 maart 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 1 september 2021.